Therapeutic Products Programme
GUIDANCE DOCUMENT[1]

Guidance when Developing Therapeutic Regimens for the Eradication of *Helicobacter pylori* in GI diseases

1. INTRODUCTION

1.1 PURPOSE

The purpose of this document is to suggest elements for consideration when designing clinical trials dealing with eradication of *H. pylori* in GI diseases and to outline elements to be reviewed in the submissions. It expands on the design of clinical trials when patients with active duodenal ulcers are included as subjects in clinical trials. For other *Hp* associated GI diseases, the guide provides elements to be considered in the study design. The document is not intended to be exhaustive but to ensure that the studies and their subsequent review are carried out in a consistent manner.

Basic clinical trial design should comply with current ICH Good Clinical Practice: Consolidated Guidelines[2] (GCP). Specific considerations in relation to methodology, study end-points, definition of outcome, definition of infection and selection of subjects are presented here.

Alternate approaches to the principles and practices described in this document may be acceptable provided they are supported by adequate scientific justification. Submission sponsors are encouraged to discuss, in advance, alternate approaches with the aim to prevent the withdrawal or rejection of a submission.

---

1 Guidance documents are developed to provide advice on selected issues relating to the development and evaluation of therapeutic products. Guidance documents, typically serve as a means of documenting acceptable approaches to regulatory requirements in areas where rapid and ongoing change preclude the development of formal guidance documents. They are intended to be revised in accordance with scientific advances.

This and other Guidance Documents are available on the Therapeutic Products Programme (TPP) Website (**http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut**). Guidelines listed on the Directorate's *Guidelines Order Form* are available in printed form only, through the Canadian Government Publishing Centre (CGPC). The *Order Form* is available on the TPP Website under "Forms" or from the CGPC (Tel: 819-956-4800; Fax: 819-994-1498; Internet: http://publications.pwgsc.gc.ca).

2 Website: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/guide-ich.html# EFFICACY/.
The file name of the document is "goodclin_e.zip"

1.2 BACKGROUND

H. pylori was first found in gastric biopsy specimens in association with gastritis in 1980. While the association between *H. pylori* and peptic ulcer disease is now recognized, the involvement of *H pylori* in other GI diseases is still under investigation: e.g. non-ulcer dyspepsia, NSAID-induced ulcers with *H. pylori* positive status, gastric cancer (gastric adenocarcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue, and non-Hodgkin's lymphoma).

It has been generally accepted that eradication of *H. pylori*, assessed at least 4 weeks after completion of therapy, may be used as a surrogate when investigating the reduction of peptic ulcer recurrence. The healing of duodenal ulcers is determined at least 4 weeks following the end of treatment; follow-up to demonstrate decrease in recurrence of duodenal and gastric ulcers is not required. There is insufficient scientific/medical information (in the literature) to accept eradication of *H. pylori* as surrogate for prevention of recurrence in other GI diseases; therefore, at the present time, follow-up studies should be carried out.

Treatment of *H. pylori* infection may require use of dual, triple or quadruple therapies. Triple therapies refer to a combination of three medications including, generally, antisecretory drugs (PPI or H2 antagonist) plus antimicrobials. These therapies have shown eradication rates of 80% or larger after a relatively short treatment period. However, there is still room for improvement. Not all possible triple drug combinations have been subjected to clinical trials; nor do we know the place of possible quadruple therapies. Finally, more and better drug regimens may be developed in the future to eradicate *H. pylori*.

1.3 SCOPE

This guide addresses specifically issues on clinical trial design for the demonstration of eradication of *H. pylori* in patients with duodenal ulcers. Other elements address aspects of such submissions relevant to regulatory requirements.

The following is noted: (1) Clinical trials of an infectious disease such as *H.pylori* should have measurable clinical endpoints. (2) The document does not cover every conceivable disease; it also addresses briefly the history of duodenal/gastric ulcers and functional dyspepsia (non-ulcer dyspepsia). (3) Different decisions on study design are acceptable pending convincing documentation.

Finally, TPP understands that when treating patients in the clinic two diagnostic tests are redundant. However, additional rigor may be desirable to ensure that clinical trials are as robust and reliable as possible, thus justifying additional procedures.

2. GASTRODUODENAL DISEASES AND HELICOBACTER PYLORI

General Comments on *H. pylori* status: It is preferred that the presence of *H. pylori* be diagnosed with at least two distinct testing methodologies (Hopkins et al., 1996; Megraud 1997). Until now, no single technique has been considered to be ideal for the detection of *H. pylori*. The combination of at least two tests is encouraged: in spite of high specificity, a sensitivity of 90% has been considered not high enough to allow one test alone to be used as diagnostic test after treatment, while a combination of two tests gave a sensitivity of 99% (Megraud 1997). In addition, the sensitivity and specificity of a test do not take into consideration the inherent variability in determining the value of many laboratory tests nor the intra- and inter-rater reliability.

Endoscopically based tests are desirable as experience is abundant (culture, histology with specific staining for *H pylori*, rapid urease test [CLOtest]). Culture is considered the "gold standard" test[3] and if positive, this test alone may suffice i.e., confirmation with another test is not necessary. If UBT is selected, the second test should be either culture or histology (using the Genta or Giemsa or Warthin-Starry stain). It is desirable that the selected tests (at least two) base their results on different assay methodologies. The rapid urease test and UBT both measure urease activity in the stomach; the rapid urease test is a local test while the UBT is a global test. The specificity of the urease tests when other urease-producing organisms are colonizing the gastric mucosa needs further clarification/considerations.
Concordance between tests (sensitivity and specificity of one test with respect to the other) at the pre-entry and post treatment phase should be presented in the submission, analysed and commented on.

Although the CLOtest was the first rapid urease test to be developed, other rapid urease tests are commercially available in Canada. The rapid urease tests have been recommended not to be used as the post-treatment test because of relatively low sensitivity, especially in patients treated with urease inhibitors, such as PPIs. In fact, it does not provide useful information and jeopardizes blinded testing with regard to *Hp* status. Please note that this recommendation on the rapid urease test relates to studies investigating eradication of *H. pylori*. In cases where *Hp* infection is used as a prognostic factor in other diseases, or in epidemiological studies, the rapid urease test may be used unless serious problems are revealed later. The test selected should be supported by the sponsor on a scientific basis.

TPP has approved various C^{13}-UBT and rapid urease tests; therefore validation of these tests in each testing site may be dispensed with. However, adherence to GCP and Acceptable Methods guidelines is expected and evidence should be available when required. A testing site is considered the site where the test is implemented (from samples taken to final results). Multicenter trials most probably have a central laboratory where the analysis is conducted; this is considered the core of the validation, however, the protocol for sample collection and delivery to the central facility from each trial site should be clearly defined and available when requested.

---

3 Culture is still considered the "gold standard", because has maximum specificity and *Hp*-susceptibility to antibiotics can be tested. A positive result with culture indicates the presence of the bacteria but a negative result does not indicate absence of the bacteria. Therefore if the culture is negative the *Hp* status is unevaluable.

Serology based tests are considered acceptable for epidemiological studies or screening purposes prior to eradication therapy but not for evaluation of infection status in clinical trials. *H. pylori*-saliva based tests have been developed but they are not currently accepted.

An alternative to the two tests for assessing *H. pylori* status at post-treatment may be acceptable when the eradication regimen under investigation had proven to be highly effective (MITT□80%). The UBT can be used twice with an 8 week time interval. This could be considered as two tests (Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group, 1997). Other alternatives may be acceptable when scientific justification is provided.

2.1 Minimum clinical trial requirements for Duodenal Ulcer Disease: active duodenal ulcer.

Study Design: Pivotal study(ies) should be multi-centre, double blind, concurrently controlled and randomized, and if necessary stratified according to ulcer size. The choice of the most appropriate control for any new regimen is difficult to define *a priori*. An antisecretory drug may be used alone or a combination therapy already approved in Canada may be considered. We discourage the use of control regimens known to potentially result in the emergence of resistant strains as a result of their low eradication efficacy. However, the study design should attempt to demonstrate the need for the particular combination under investigation. Consultation with the regulatory agency is encouraged.

Study Objective: The primary objective of the study should be the eradication of *H. pylori* assessed at least 4 weeks after the end of treatment. The secondary objectives are the healing of duodenal ulcer at least 4 weeks after the end of treatment and the disappearance of symptoms.

Inclusion Criteria: Patients to be included in the study should have active duodenal ulcers and be *H. pylori* positive. However, when patients with a recent history of duodenal ulcers are also included, the trial analysis should stratify patients into active duodenal ulcer and history of duodenal ulcer (up to 2 years of history).

Exclusion Criteria: In addition to the usual exclusion criteria in these studies, the following should also be considered:

- Patients with previous exposure to drugs capable of interfering with their *H. pylori* status (antibiotics, H2 antagonists, bismuth, PPI etc.). Such patients could be included, however, if an appropriate washout period is allowed to elapse (minimum 2 weeks; four weeks are preferred. Deviations should be discussed and justified).
- Allergy to any drug of the multiple therapy.
- Previous gastric surgery.
- Patients previously treated with anti-*H. pylori* therapy, unless at least 4 weeks from the end of the previous eradication therapy are allowed to elapse.

Definition of Ulcer: a lesion in the gastroduodenal mucosa that penetrates the muscularis

mucosae and of □ 5 mm in diameter. Ulcers should be confirmed by endoscopy. Because of the difficulty in assessing the depth of the ulcer by endoscopy (the difficulty increases with smaller ulcers), TPP has selected the 5 mm lesion as the most reliable definition on which the efficacy analysis is to be based. The manufacturer may wish to consider a secondary analysis for smaller lesions: > 3 mm to <5 mm.

Definition of Healing: a complete re-epithelisation of the ulcer, with or without erythema, with re-establishment of continuity of the mucosa.

Definition of Ulcer relapse: a reappearance of lesion of at least 5 mm with depth, as defined above.

Definition of *H pylori* Status:

Pre-treatment: **if two tests** give positive results, the status is classified as "infected" and therefore evaluable, otherwise " negative" or unevaluable. Presently, only results from the culture test are given more weight than results from other tests. If the culture test is positive and the other test is unevaluable or negative, the status is classified as "infected".

Post-treatment: **if two endoscopic or UBT tests** give negative results and no test gives a positive result, the status is classified as "eradicated" in both the "Modified Intent to Treat" (MITT) and "Per Protocol " (PP) analysis. If one positive test is found either alone or with other tests with negative or missing results, the status is classified as "persistent" [4]. If one test is negative and the other is missing or unevaluable, the status is classified as "unevaluable" and excluded from the PP analysis but included as "failure" in the MITT analysis. The diagnostic status should be clearly described.

Endoscopic examinations: all DU-patients should be endoscoped at pre and post treatment to obtain biopsies and to document the presence, size and location of duodenal ulcer(s) and other lesions.

Biopsies: Appropriate number of biopsies from antrum and corpus should be taken for assessment of infected status and for microbial sensitivity testing (if the antibiotic regimen contains an antibiotic to which *H pylori* may be resistant) at the very least in those patients who fail therapy. The number and site of biopsies should be indicated in the submission. Currently at least 2 biopsies from both antrum and corpus may be adequate for the DU studies.

Withdrawal of patient: Reasons for withdrawal of patients from the study should be clearly indicated. Patients withdrawn due to adverse reactions related to the study medication or to progression of disease should **be included as "failures" in the PP analysis**.

Protocol Violation should be specified. A violation is considered major when patients:
- received less than 80% of study medication.
- received treatment for less than 80% of the treatment time sought.

---

4 "Persistent" refers to infected or not eradicated.

Figures between 70-80% may be acceptable after thorough review of the file: lack of compliance due to drug adverse events, potential of the regimen to develop microbial resistance, and efficacy of the eradication regimen, etc.

Populations: Intent to Treat population (ITT): all patients randomized to one of the treatment groups regardless of the *H. pylori* status, with documented duodenal ulcer.

Modified ITT population (MITT): A **subset** of the ITT population: those patients who are *H. pylori* positive at prestudy and have duodenal ulcer.[5]

Evaluable or Per Protocol population (PP): a subset of MITT who adhere to the protocol throughout the study.

On Data Analysis:

Primary efficacy analyses :

- *H. pylori* eradication rate is the % of patients with a negative *H. pylori* status at □ 4 weeks following the end of treatment among those patients in the MITT or PP population.

For the MITT analysis, failure is defined as those patients who have a positive *H. pylori* status (infected) at □ 4 week following end of treatment, those who were prematurely withdrawn, those who dropout from the study, and those who had a follow-up visit < 4 weeks following the end of treatment. These patients are included in the MITT analysis as failures. The MITT analysis provides the worse case scenario.

For the PP analysis, failure is defined as those patients who have a positive *H. pylori* status (infected) at □ 4 week following end of treatment, those who drop out due to the study medication or progression of the disease, and those who had a follow-up visit <4 weeks following the end of treatment with a positive *H. pylori* status. These patients are included in the PP analysis as failures. A positive test under 4 week after the end of treatment is an indication of persistent infection and the patients should be included in the PP analysis as failures. Conversely, if the test is negative at < 4 week from end of treatment, the status is considered unevaluable and the patient should be withdrawn from the PP analysis. Similarly, the status of an "unreliable" test due to intake of antibiotics or proton pump inhibitors during treatment (in addition or aside of those prescribed) or during follow-up, is considered unevaluable and the patient is excluded from PP analysis.

A clear description of the patients included and excluded from analysis is at the discretion of the investigator(s), but must be presented in the submission.

Secondary efficacy analyses:

- Duodenal Ulcer healing rate is the % of patients with healed ulcers at or after 4 weeks

---

5 The term MITT is used in duodenal ulcer trials if the patients with identified duodenal ulcer(s) are randomized to the different study groups and *H.pylori* status is confirmed after randomization. Care should be placed when prevalence of *Hp* is lower than in the DU diseases as the groups may became unbalanced. ITT refers to those patients randomized to treatment groups. However, any denomination could be used if clear definition is provided.

following the end of treatment among the MITT and PP population, based on endoscopic evaluation.

- GI symptoms: the disappearance of symptoms or significant improvement of symptoms after treatment assessed using a validated symptom score questionnaire should be documented.

Special considerations should be given to associated mucosal pathological findings in the GI-*Hp* diseases. The status of gastritis, mucosal atrophy and/or intestinal metaplasia changes should be reported[6]. At the present time, whenever possible, the presence of reflux esophagitis at any time during the trial should be documented.

Sensitivity to the antibiotic coprescribed: At the very least this should be determined in patients who fail therapy (remained *H. pylori* positive). For microbiological considerations the FDA Guidelines should be consulted (Feb 1997, pages 81-85).

2.2 Clinical Trials with other objectives:

- **History of peptic ulcer:** patients with Inactive (healed) Peptic Ulcer, who had not been treated with eradication therapies, represent a heterogenous population in term of risk of ulcer recurrence. Patients whose ulcers have been recently healed (up to 1 to 2 years) are at higher risk of ulcer recurrence as compared to those who have their ulcers healed for a longer period of time. It is, then, recommended that patients with history of peptic ulcer (gastric or duodenal) be stratified according to the length of time the ulcers have been inactive. Other methods of validated analysis may be acceptable with proper justification.

For patients diagnosed as having ulcer history it must be established whether the ulcer diagnosis was based on symptoms only, or on upper GI series or endoscopy. At the present time, there is limited evidence that the eradication of *Hp* in patients with history of peptic ulcers, who had not been treated with eradication therapies, is associated with decrease in ulcer recurrence.

It is important that the study design include endoscopy at pre- and post- treatment to assess both *H. pylori* and ulcer status in addition to *Hp*- associated histological gastritis, as described for active duodenal ulcer clinical trials (two tests, one of which is endoscopy based).
When using an approved therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*, placebo or H2-antagonist or PPI may be used as the control group to which the study therapy can be compared to. These patients should not required maintenance antisecretory therapies during the follow-up phase.
The follow-up period should be 6 months or more following completion of *Hp* eradication therapy. During the follow-up no antisecretory therapies are prescribed.

Inclusion of patients who are on maintenance antisecretory therapy because of high risk of serious GI events (eg., elderly patients using NSAID and with a history of GI events, such as ulcer perforation or bleeding) is problematic because discontinuation of the maintenance therapy is not ethical, for safety reasons.

---

6 It is preferred that the definition of gastric atrophy be standardized, for example see Genta 1998.

- **Non-ulcer dyspepsia (NUD) or functional dyspepsia** refers to a chronic or recurrent condition defined as pain or discomfort centred in the upper abdomen. Symptoms are usually present for at least 3 months and oesophageal-gastro-duodenal endoscopy has excluded peptic ulceration, reflux oesophagitis and malignancy. This group includes patients with histological gastritis associated with *H. pylori* infection in the absence of ulcers or erosions. The presence or absence of gallbladder disease documented by ultrasound is optional. However, as NUD is diagnosed by excluding other known organic diseases that give rise to similar upper abdominal symptoms, the exclusion criteria for other diseases (including irritable bowel syndrome) should be presented and documented in the submission. It is assumed that a long term follow-up after end of treatment might mitigate concerns.

Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) are not considered to have non ulcer dyspepsia (even if they do not have endoscopic oesophagitis). When dyspeptic patients have predominantly symptoms such as heartburn or reflux, they are considered to be suffering from GERD. Patients with non-ulcer dyspepsia may have heartburn or regurgitation as well as a number of other symptoms, and it is only when heartburn and reflux are predominant that the dyspepsia should be considered as being due to gastroesophageal reflux disease.

The study design for nonulcer dyspepsia should be double blind, placebo controlled and randomized. Symptom relief is the principal end point of the study. *H. pylori* infection at pre- and post-treatment should be assessed by two tests as discussed before. However, when an approved[7] treatment is used, post-treatment evaluation of eradication may be performed with one test only, in particular the UBT which is carried out twice with a two month interval. Once eradication has been confirmed, only one UBT could be acceptable in the follow-up phase. The follow-up period should be long enough (6-12 months) to demonstrate continuous lack of symptoms.

Methods or instruments for measuring symptoms should be validated (see Talley 1994). Reviews on clinical trial design on NUP could be consulted, see V. van Zanten et al., 1996, 1997.

Finally, it is important to consider including in some studies assessment of quality of life. This, however, is not an absolute requirement.

3. Other issues

Bioequivalence : When various drugs are to be combined for treatment purposes (co-

---

7 An approved treatment refers to a treatment that is available in Canada, has an eradication efficacy of >80% and has a known potential for microbial resistance development.

therapy), it is desirable that each of the drugs be an approved Canadian formulation. When the studies are conducted in other countries, are multinational and the drugs used are not the Canadian formulation then, the sponsor should provide assurance that all non-Canadian drug products are as safe and effective as the Canadian reference product (s). Conducting comparative bioavailability studies is one way to provide this assurance. However, TPP is prepared to review indirect demonstration of equivalence based on data from the public domain. The use of published clinical trials to justify the exchange of formulations/products is acceptable if the sponsor shows that the outcome (i.e., the response rates as recorded) from the different studies are within the same range. The published clinical trials should qualify as Level 1 evidence[8] and have the same study design; only the formulation is different.

When direct bioequivalence studies are considered, input from the Division of Bioequivalence should be sought. Manufacturers are encouraged to consult TPP before deciding on the type of evidence they intend to provide for demonstrating the bioequivalence of the drugs.

Doses: It is desirable that the doses proposed for co-therapies should not exceed the dose recommended in the Product Monograph of each individual drug. Higher doses introduce new complexities concerning the safety of the product (s). This is particularly important with co-therapies when drugs are metabolized by the same enzyme system. Manufacturers should address these issues when developing regimens to eradicate *H. pylori*.

A particular dilemma is posed when marketed strengths differ from those used in pivotal trials (e.g. metronidazole 400 mg vs 500 mg tablets). The validity of these trials is doubtful unless the manufacturer shows, directly or indirectly (by published data that qualify as Level 1 evidence and have the same study design), that such exchange has no impact on the safety (and/or efficacy) of the regimen proposed.

Length of Treatment: The proposed treatment period should be fully supported by the pivotal clinical trials.

There is a tendency to shorten the eradication treatment period from 2 weeks to 1 week and recently to 3 days or even one day therapy. *A priori*, there is no reason why a clinical trial in which a short term therapy is sought, should not be carried out. However, for short term therapies (<1 week) , there is the risk of infection recrudescence and/or the development of secondary antimicrobial resistance. Patients enrolled in short term trials should be followed up (eradication tests and endoscopy) for at least 12 weeks following discontinuation of drugs.

There are no clear data on whether patients who fail one regimen may be less responsive to another regimen: this issue require further elucidation.

---

8 In general, Level 1 evidence is considered when results derived from randomized, double-blinded and controlled clinical trials. For *H. pylori* studies the design should also follow the minimal recommendation proposed in this guide (such as: at least two tests to assess *H. pylori* status, a well defined patient population, proper quantitative clinical endpoints).

Drug Interaction Studies: Bioavailability studies should be conducted for each of the medicines of the multiple therapy alone and in the proposed dosage combination.

Study drug bioavailability should be conducted in the presence and absence of the coprescribed medicines (antibacterials). For dual therapies, the antisecretory drug (ASD) with and without an antibacterial should be compared. Ideally, for triple therapy (ASD plus 2 antibacterials): ASD bioavailability should be compared to ASD bioavailability in the presence of the two antibacterials.

Similarly, for each antibacterial, the corresponding bioavailability should be compared with that found in the presence of the other two medicines (antisecretory plus antibacterial). Studies should use the doses proposed in the therapeutic trials.

4. REFERENCES

1. FDA: *Helicobacter pylori* -Associated Peptic Ulcer Disease- Indication # 25 (Draft- March 15, 1995).
2. Hopkins et al., Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. Gastroenterol 1996;110:1244.
3. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic ulcer Disease. Jama 1994;272:65.
4. Hunt et al., Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference. Can J Gastroenterol 1998;12:31.
5. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. Gut 1997;41:S2.
6. Veldhuyzen van Zanten. The role of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1997;11 (Suppl. 1),:63.
7. FDA: Evaluating clinical studies of antimicrobials...(Draft- Feb 17, 1997).
8. Megraud F. Diagnosis and candidates for treatment of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol 1997;113:S93.
9. Genta RM. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis–nebulous concepts in search of a definition. Aliment. Pharmacol Ther 1998; 12 (Suppl. 1):17.
10. Veldhuyzen van Zanten et al.,. Drug Treatment of Functional Dyspepsia: A systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. Am J Gastroenterol., 1996; 91:660.
11. Talley N.J. A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*- positive functional dyspepsia. Gastroenterol 1994;108:1174

Programme des produits thérapeutiques
GUIDE [1]

Guide pour le développement des régimes thérapeutiques visant à éradiquer *Helicobacter pylori* dans les maladies gastro-intestinales

1. INTRODUCTION

1.1 BUT

Le document que voici vise à suggérer des éléments qu'il faut prendre en considération au moment de concevoir des essais cliniques visant l'éradication de *Helicobacter pylori* dans les maladies gastro-intestinales et à énumérer des éléments qu'il faudrait examiner quand un de ces régimes fait part d'un dossier de médicament. Il donne plus de précisions sur la conception d'essais cliniques menés auprès d'une population comprenant des sujets souffrant d'un ulcère duodénal actif. Dans le cas des autres pathologies gastro-intestinales associées à *H. pylori*, le guide décrit les éléments devant être pris en considération dans le plan d'étude. Ce document n'a pas la prétention d'épuiser le sujet, mais il vise à garantir l'homogénéité des études et de

---

[1] Les Guides visent à donner des conseils sur certaines questions liées à l'élaboration et à l'évaluation de produits thérapeutiques. En règle générale, les Guides permettent de documenter des approches qui satisfont aux exigences réglementaires dans des domaines dont l'évolution rapide et constante rend impossible l'élaboration de guides officiels. Ils seront remaniés à la lumière des avancées scientifiques.

On peut consulter ce guide et d'autres sur le site Internet du Programme des produits thérapeutiques (PPT) (**http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut**). Les lignes directrices indiquées sur le *Bon de commande de lignes directrices* de la Direction n'existent qu'en version papier; on peut les obtenir en s'adressant aux Éditions du gouvernement du Canada. Le *Bon de commande* se trouve sur le site Internet des PT, sous la rubrique « Formules » et aux Éditions du gouvernement du Canada (Tél. : 819-956-4800; Fax : 819-994-1498; Internet : http://publications.pwgsc.gc.ca).

leur analyse subséquente.

Dans l'ensemble, la conception d'essais cliniques devrait être conforme aux lignes directrices consolidées sur les bonnes pratiques cliniques *(Guidelines for Good Clinical Practice)*[2] de la Conférence internationale sur l'harmonisation. On présente ici des considérations précises touchant la méthodologie, les paramètres mesurés dans le cadre de l'étude, la définition de l'issue du traitement, la définition de l'infection et la sélection des sujets.

D'autres façons d'appliquer les principes et pratiques décrits dans le présent guide peuvent être acceptables, pourvu qu'elles reposent sur des justifications scientifiques adéquates. On invite les promoteurs de médicaments à discuter à l'avance de ces autres approches avec le Programme des Produits Thérapeutiques (PPT) pour éviter que leur présentation soit rejetée ou retirée.

1.2 INFORMATION GÉNÉRALE

C'est en 1980 que l'on a mis en évidence pour la première fois *H. pylori* dans des pièces de biopsie gastrique chez des sujets atteints de gastrite. Bien que l'association entre *H. pylori* et l'ulcère gastroduodénal soit désormais reconnue, l'implication de cette bactérie dans d'autres affections gastro-intestinales fait encore l'objet de recherches : par example: dyspepsie non ulcéreuse, ulcères induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec présence confirmée de *H. pylori*, cancer de l'estomac (adénocarcinome gastrique, tissu lymphoïde associé aux muqueuses et lymphome non hodgkinien).

Il est généralement admis que l'éradication de *H. pylori*, évaluée au moins quatre semaines après la fin du traitement, peut servir à évaluer indirectement la réduction de la récurrence de l'ulcère gastroduodénal. La guérison d'un ulcère duodénal est déterminée au moins quatre semaines après la fin du traitement; il n'est pas nécessaire de faire le suivi des patients pour démontrer la baisse de la récurrence des ulcères gastriques et duodénaux. Par contre, il n'existe pas assez de données (dans la littérature scientifique ou médicale) sur le sujet pour qu'on puisse accepter l'éradication de *H. pylori* comme marqueur de substitution pour évaluer la prévention de la récurrence d'autres maladies gastro-intestinales; par conséquent, il est toujours nécessaire, pour le moment, d'effectuer des études de suivi dans ces cas.

Le traitement d'une infection par *H. pylori* peut nécessiter l'association de deux, de trois, voire de quatre médicaments. Les trithérapies supposent l'association de trois médicaments dont, en règle générale, des antisécrétoires (IPP ou antagoniste des récepteurs H2), ainsi que des antimicrobiens. Ces thérapies ont mis en évidence un taux d'éradication d'au moins 80 % après une période de traitement relativement courte. Il reste cependant place pour de

---

2 Site Internet: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/html/frn/guide-ich.html#EFFICACY/. Le nom du dossier est: "goodclin_f".

l'amélioration. Toutes les trithérapies possibles n'ont pas été mises à l'épreuve dans le cadre d'essais cliniques; on ignore, par ailleurs, le rôle que pourraient éventuellement jouer les thérapies associant quatre médicaments. Enfin, il pourrait être possible de mettre au point dans l'avenir des régimes médicamenteux plus nombreux et meilleurs pour éradiquer *H. pylori*.

1.3 PORTÉE

Le présent guide porte expressément sur la conception d'essais cliniques visant à démontrer l'éradication de *H. pylori* chez des patients souffrant d'un ulcère duodénal. Il aborde également les exigences réglementaires qui s'appliquent à certains aspects de telles présentations.

Les points suivants ont été soulevés dans les commentaires reçus : (1) Tout essai clinique portant sur une maladie infectieuse comme *H. pylori* devrait être assorti de paramètres cliniques mesurables. (2) Le document ne couvre pas toutes les maladies imaginables, mais il aborde aussi, quoique brièvement, les antécédents d'ulcère gastroduodénal et la dyspepsie fonctionnelle (dyspepsie non ulcéreuse). (3) Différentes décisions concernant le plan d'étude peuvent être acceptables, si des documents convaincants sont présentés à l'appui.

Enfin, le PPT reconnaît que, pour traiter des patients en clinique, il est superflu de toujours demander deux épreuves diagnostiques. Cependant, pour que les essais cliniques soient aussi robustes et fiables que possible, il faut faire preuve de plus de rigueur, ce qui justifie l'exigence d'analyses supplémentaires.

2. MALADIES GASTRODUODÉNALES ET *HELICOBACTER PYLORI*

Commentaires généraux sur le statut à l'égard de *H. pylori* : Il est préférable diagnostiquer une infection par *H. pylori* à l'aide d'au moins deux méthodes distinctes (Hopkins et coll., 1996; Megraud, 1997). Jusqu'à maintenant, aucune technique particulière n'est considérée comme idéale pour détecter *H. pylori*. Le recours à au moins deux tests est donc encouragé : malgré une grande spécificité, une sensibilité de 90 % n'a pas été considérée comme suffisante pour qu'un seul test soit utilisé comme épreuve diagnostique après le traitement, tandis que la sensibilité s'élève à 99 % lorsque deux tests sont pratiqués (Mégraud, 1997). En outre, la sensibilité et la spécificité d'un test ne tiennent pas compte de la variabilité inhérente à la détermination de la valeur de nombreuses épreuves de laboratoire, ni de la fidélité des observations effectuées à divers moments par un même évaluateur ou par différents évaluateurs.

Les épreuves faisant appel à l'endoscopie sont souhaitables, car les possibilités sont nombreuses (culture, histologie avec coloration spécifique de *H. pylori*, test rapide à l'uréase

[CLO Test]). La culture est considérée comme l'épreuve de choix[3] et, si elle est positive, cette épreuve à elle seule peut être suffisante (aucune autre épreuve n'est nécessaire). Si le test respiratoire à l'urée est choisi, la deuxième épreuve devrait être soit une culture, soit un examen histologique (à l'aide de la coloration de Warthin-Starry, de Genta ou de Giemsa). Il est souhaitable que les tests choisis (au moins deux) reposent sur différentes méthodologies.

Le test rapide à l'uréase et le test respiratoire à l'urée mesurent tous deux l'activité d'uréase dans l'estomac; le test rapide à l'uréase est une épreuve locale, tandis que le test respiratoire à l'urée est une épreuve globale. La spécificité des tests à l'uréase dans les cas où d'autres organismes producteurs d'uréase colonisent la muqueuse gastrique doit être clarifiée ou commentée davantage.

La concordance entre les résultats des différents tests administrés avant et après le traitement (sensibilité et spécificité comparatives) doit être décrite dans la présentation, analysée et commentée.

Bien que le CLO Test soit le premier test rapide à l'uréase que l'on ait mis au point, d'autres tests rapides à l'uréase offerts dans le commerce peuvent être utilisés. On déconseille l'utilisation de ces tests pour l'évaluation des sujets après le traitement, en raison de leur sensibilité relativement faible, surtout chez les patients traités par des inhibiteurs de l'uréase comme les IPP. En réalité, ils ne fournissent aucun renseignement utile et compromettent la réalisation à l'insu des tests de détection de *H. pylori*. Veuillez noter que cette recommandation à propos des tests rapides à l'uréase s'applique aux études sur l'éradication de *H. pylori*. Dans les cas où l'infection causée par *H. pylori* est un facteur intervenant dans l'établissement du pronostic pour d'autres maladies ou dans des enquêtes épidémiologiques, on peut utiliser le test rapide à l'uréase à moins que d'autres problèmes sérieux ne se manifestent dans l'avenir. L'épreuve retenue par le promoteur doit se fonder sur des bases scientifiques.

Le PPT a approuvé divers tests respiratoires à l'urée (13 C) et tests à l'uréase; par conséquent, il n'est pas nécessaire de valider ces instruments dans chaque site. Cependant, le respect des BPC et des lignes directrices définissant les méthodes acceptables est exigé et doit être démontré sur demande. Par centre de test on entend le centre où le test est effectué (du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'obtention des résultats définitifs). Dans le cas des essais multicentriques, il y a généralement un laboratoire central où l'analyse est effectuée; c'est ce laboratoire qui est considéré comme le lieu de validation. Cependant, le protocole de prélèvement et de transmission des échantillons au laboratoire central , à partir de chaque centre participant à l'essai, doit être clairement défini et présenté sur demande.

---

3 La culture est considérée comme l'épreuve de choix parce qu'elle présente une spécificité maximale et parce qu'elle permet de tester la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques. Si la culture donne des résultats positifs, la présence de la bactérie est confirmée, mais des résultats négatifs n'indiquent pas l'absence de bactéries. Par conséquent, si les résultats sont négatifs, il est impossible de déterminer le statut du sujet à l'égard de *H. pylori*.

Les épreuves sérologiques sont considérées comme acceptables pour les études épidémiologiques ou pour le dépistage effectué avant la thérapie d'éradication, mais pas pour déterminer si les sujets sont infectés ou non, dans un essai clinique. Des tests de détection de *H. pylori* dans la salive ont été mis au point, mais ils ne sont pas encore acceptés.

Une épreuve autre que les deux tests prévus pour déterminer la présence de *H. pylori* après le traitement, peut être acceptable, pourvu que le régime d'éradication visé se soit avéré extrêmement efficace (MITT 80 %). Le test respiratoire à l'urée peut être administré deux fois dans un intervalle de 8 semaines, ce qui pourrait être considéré comme deux tests pourrait être (*Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group*, 1997). Un intervalle plus court, un mois par exemple, pourrait être acceptable s'il est justifié par des données scientifiques. À l'heure actuelle, les deux tests respiratoires à l'urée pourraient être acceptables pour les essais cliniques sur la dyspepsie non ulcéreuse.

2.1 Exigences minimales pour les essais cliniques: Ulcère duodénal actif.

Plan d'étude : Les études de base doivent être des essais comparatifs randomisés et multicentriques, réalisés en double insu, et la population étudiée doit, au besoin, être stratifiée selon la taille de l'ulcère. Il est difficile de définir *à priori* le traitement de référence le plus approprié pour n'importe quel nouveau régime thérapeutique. On peut utiliser des antisécrétoires seulement ou recourir à un traitement associé déjà approuvé au Canada. Nous déconseillons le recours aux régimes de référence dont on sait qu'ils risquent d'entraîner l'émergence de souches résistantes en raison de leur faible efficacité d'éradication. Cependant, l'étude doit être conçue de manière à démontrer la nécessité de l'association médicamenteuse qui fait l'objet de la recherche. La consultation de l'organisme réglementaire est encouragée.

Objectif de l'étude : L'étude doit avoir pour objectif premier l'éradication de *H. pylori*, évaluée au moins quatre semaines après la fin du traitement. Les objectifs secondaires sont la guérison de l'ulcère duodénal au moins quatre semaines après la fin du traitement et la disparition des symptômes.

Critères d'inclusion : Pour participer à l'essai clinique, les patients doivent avoir un ulcère duodénal actif et être porteurs de *H. pylori*. Cependant, si on inclut aussi des sujets ayant des antécédents récents d'ulcère duodénal, il faudra, au moment d'analyser les résultats de l'essai, stratifier l'échantillon en deux groupes : les sujets qui présentent un ulcère duodénal actif et ceux qui ont des antécédents d'ulcère duodénal remontant à deux ans.

Critères d'exclusion : En plus de respecter les critères d'exclusion qui s'appliquent habituellement à de telles études, il faut également exclure les sujets suivants :

- Patients ayant déjà pris des médicaments capables d'éliminer *H. pylori* (antibiotiques, antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, bismuth, IPP, etc.). On pourra cependant inclure ces patients pourvu qu'une période de sevrage suffisante ait été prévue (minimum de

deux semaines, mais de préférence quatre semaines. Tout écart doit être signalé et justifié).
- Sujets allergiques à n'importe quel médicament de la polythérapie.
- Patients ayant déjà subi une chirurgie gastrique.
- Patients ayant déjà pris des médicaments contre *H. pylori*, sauf si on laisse s'écouler quatre semaines après la fin de la thérapie d'éradication précédente.

Définition de l'ulcère : Les ulcères sont définis comme des lésions de la muqueuse gastroduodénale, qui pénètrent la musculaire muqueuse et ont au moins 5 mm de diamètre. La présence d'un ulcère devrait être confirmée par endoscopie. Comme il est difficile d'évaluer par endoscopie la profondeur d'un ulcère (l'opération est encore plus difficile si l'ulcère est petit), le PPT a décidé de fonder l'analyse d'efficacité sur la présence d'une lésion de 5 mm, ce qui semble le critère le plus fiable. Le fabricant jugera peut-être bon d'envisager la réalisation d'une analyse secondaire pour les lésions plus petites (> 3 mm mais < 5 mm).

Définition de la guérison : Réparation complète de l'épithélium, avec ou sans érythème, avec rétablissement de la continuité de la muqueuse.

Définition de la récidive ulcéreuse : Réapparition d'une lésion profonde d'une étendue d'au moins 5 mm, selon la définition donnée ci-dessus.

Définition du statut à l'égard de *H. pylori*

Avant le traitement : Est « infectée » et, par conséquent, évaluable, toute personne chez qui l'on obtient des résultats positifs **à deux tests**. Dans le cas contraire, le sujet est « négatif » et non évaluable. À l'heure actuelle, seuls les résultats des cultures l'emportent sur les résultats d'autres tests. Si la culture est positive, tandis que l'autre test indique que le sujet est négatif ou non évaluable, le sujet est considérée comme « infecté ».

Après le traitement : Si le sujet obtient des résultats négatifs **à deux tests endoscopiques ou respiratoires l'urée** et qu'aucun test ne donne des résultats positifs, *H. pylori* est considéré comme « éradiqué » aussi bien dans l'analyse de la population à traiter modifiée (*Modified Intent to Treat: MITT*) que dans celle de la population traitée selon le protocole (*Per Protocol: PP*) ». Si un test donne des résultats positifs, même si d'autres tests donnent des résultats négatifs ou n'ont pas donné de résultats, l'infection est considérée comme « persistante » [4]. Si un test est négatif, alors que l'autre manque ou n'est pas évaluable, l'état du sujet est classé comme « non évaluable » et le sujet est exclu de l'analyse de la population traitée selon le protocole, mais est compris dans les cas « d'échec » dans l'analyse de la population à traiter modifiée. Il faut décrire clairement le diagnostic fondé sur les résultats obtenus.

---

[4] Le sujet est alors considéré comme " infecté ".

Examens endoscopiques : Avant et après le traitement, tous les patients qui ont un ulcère duodénal doivent subir une endoscopie pour qu'on puisse prélever des échantillons de muqueuse gastrique à des fins de biopsie et déterminer la présence, la taille et l'emplacement d'ulcères duodénaux ou d'autres lésions.

Biopsies : Il faut prélever un nombre suffisant d'échantillons au niveau de l'antre et du corps pour déterminer, à la suite d'une biopsie, si le sujet est infecté et pour évaluer la sensibilité aux antimicrobiens (déterminer si le régime médicamenteux contient un antibiotique auquel *H. pylori* pourrait être résistant), du moins chez les sujets où le traitement a échoué. Le nombre et le site des prélèvements doivent être indiqués dans la présentation. À l'heure actuelle, des biopsies effectuées sur au moins deux échantillons prélevés dans l'antre et le corps peuvent suffire pour les études sur l'ulcère duodénal.

Retrait du patient : Les raisons pour lesquelles un patient est retiré de l'étude doivent être indiquées. Les patients qui se retirent en raison de réactions indésirables aux médicaments administrés dans le cadre de l'étude ou en raison de l'évolution de leur maladie doivent **être comptés dans les cas « d'échec » dans l'analyse de la population traitée selon le protocole**.

Toute dérogation au protocole doit être signalée. La dérogation est considérée comme majeure lorsque le sujet :

- a reçu moins de 80 % des médicaments prévus par l'étude.

- a été traité pendant moins de 80 % de la durée prévue du traitement.

Des chiffres variant de 70 à 80 % peuvent être jugés acceptables après un examen approfondi du dossier : non-observance du traitement à cause des effets indésirables des médicaments, risque que le régime entraîne l'apparition d'une résistance microbienne, degré d'efficacié du régime employé, etc.

Populations : Population à traiter (*Intent to Treat Population*) : Tous les patients présentant un ulcère duodénal confirmé et ayant été répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement, qu'ils soient ou non porteurs de *H. pylori*.

Population à traiter modifiée (*Modified Intent to Treat Population*)(MITT) : **Sous-ensemble** de la population à traiter, formée des patients atteints d'un ulcère duodénal qui, avant le début de

l'étude, étaient des porteurs confirmés de *H. pylori*[5].

Population évaluable ou population traitée selon le protocole (*Per Protocol Population*) : Sous-ensemble de la population à traiter modifiée qui se conforme au protocole pendant toute l'étude.

Analyse des données :

Analyses d'efficacité primaires :

- Le taux d'éradication de *H. pylori* est le pourcentage des patients de la population à traiter modifiée ou de la population traitée selon le protocole qui ne sont pas porteurs de *H. pylori* au moins 4 semaines après la fin du traitement.

Aux fins de l'analyse de la population à traiter modifiée, les cas d'échec correspondent aux patients chez qui *H. pylori* est mis en évidence au moins 4 semaines après la fin du traitement (sujets infectés), aux patients qui ont été retirés prématurément de l'étude, à ceux qui ont abandonné en cours de route et à ceux qui ont subi un examen de contrôle moins de 4 semaines après la fin du traitement. Ces patients sont comptés parmi les cas d'échec dans l'analyse portant sur la population à traiter modifiée. L'analyse de la population à traiter modifiée présente le pire des scénarios.

Aux fins de l'analyse de la population traitée selon le protocole, sont comptés parmi les cas d'échec les patients chez qui *H. pylori* est mis en évidence 4 semaines ou plus après la fin du traitement (sujets infectés), ceux qui abandonnent l'étude en raison des effets des médicaments qu'on leur a prescrits ou de l'évolution de la maladie et ceux qui subissent moins de 4 semaines après la fin du traitement un examen de contrôle qui révèle la présence de *H. pylori*. Un test dont les résultats sont positifs moins de 4 semaines après la fin du traitement dénote une infection persistante, et les patients doivent être comptés parmi les cas d'échec dans l'analyse de la population traitée selon le protocole. Inversement, si les résultats du test sont négatifs moins de 4 semaines après la fin du traitement, le patient est considéré comme non évaluable et il doit être exclu au moment de l'analyse de la population traitée selon le protocole. De la même manière, le fait que le statut d'un test soit controversé à cause de l'administration, hors protocole d'un médicament antisécrétoire (IPP) ou d'un antibiotique, fait de sorte que le patient ne soit pas évaluable at le sujet doit être exclu de l'analyse par protocole.

---

[5] Le terme *Population à traiter modifiée* , de même que l'acronyme anglais *MITT*, sont utilisés dans les essais cliniques sur les ulcères duodénaux si les sujets présentant un ulcère duodénal confirmé sont répartis au hasard dans les différents groupes étudiés et si la présence de *H. pylori* est confirmée après la répartition au hasard. Il faut utiliser de prudence pour prévenir tout déséquilibre entre les groupes quand la prévalence de l'infection à *H. pylori* est plus faible que la prévalence de lésions duodénales. Quant au terme *Population à traiter* et à l'acronyme anglais correspondant, *ITT*, il désigne les sujets répartis entre les différents groupes de traitement. On peut cependant utiliser tout autre terme à la condtition de le définir clairement.

Une description claire des sujets inclus dans l'analyse et exclus de celle-ci doit être donnée dans la présentation, dans la partie du document choisie par le ou les chercheurs.

Analyses d'efficacité secondaires :

- Le taux de guérison des ulcères duodénaux correspond au pourcentage de la population à traiter modifiée et de la population traitée selon le protocole dont l'ulcère est guéri d'après les résultats d'une endoscopie réalisée au moins 4 semaines après la fin du traitement.

- Symptômes gastro-intestinaux : La disparition ou l'atténuation significative des symptômes après le traitement doit être confirmée à l'aide d'un questionnaire validé d'évaluation des symptômes.
  Une attention particulière doit être portée aux constatations connexes relatives aux pathologies de la muqueuse gastro-intestinale associées à *H. pylori*. La présence d'une gastrite, d'une atrophie de la muqueuse ou d'une métaplasie intestinale doit être signalée[6]. Pour l'instant, il faut, dans la mesure du possible, signaler la présence d'un reflux œsophagien observé à n'importe quel moment de la réalisation de l'essai clinique.

Sensibilité de *H. pylori* à l'antibiotique co-prescrit : Cette analyse doit être effectuée à tout le moins dans le cas des patients dont le traitement aboutit à un échec (présence persistante de *H. pylori*). Pour plus de précisions d'ordre microbiologique, consulter les lignes directrices de la FDA (février 1997, pages 81-85).

2.2 Essais cliniques visant d'autres objectifs

- **Antécédents d'ulcère gastroduodénal :** Les patients qui présentent un ulcère gastroduodénal inactif (guéri) et qui n'ont pas suivi de thérapie d'éradication font partie d'une population hétérogène au chapitre du risque de récidive ulcéreuse. Ce risque est plus élevé chez les patients dont la guérison est récente (de un à deux ans) que chez ceux dont la guérison remonte à un certain temps. Par conséquent, on recommande de répartir en deux strates les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (ulcère d'estomac ou ulcère duodénal), selon la durée d'inactivité de leur ulcère. L'utilisation d'autres méthodes d'analyse validées peut aussi être acceptable, pourvu qu'elle repose sur des données scientifiques suffisantes.

Dans le cas des patients qui ont déjà fait l'objet d'un diagnostic d'ulcère, il faut déterminer si le diagnostic se fondait uniquement sur des symptômes ou sur soit une endoscopie, soit un transit oeso-gastro-duodénal. À l'heure actuelle, il existe peu de données associant l'éradication de *H.*

---

[6] La définition de l'atrophie gastrique devrait être normalisée, de préférence (voir Genta, 1998)

pylori à une plus faible récurrence des ulcères chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal et n'ayant pas suivi de thérapie d'éradication.

Il importe que le plan d'étude prévoie la réalisation d'une endoscopie avant et après le traitement, pour déterminer à la fois la présence de *H. pylori* et celle d'un ulcère; il doit également prévoir une épreuve histologique permettant de détecter une gastrite associée à *H. pylori*, selon les modalités décrites pour les essais cliniques sur les ulcères duodénaux actifs (deux épreuves, dont une endoscopie).
Si l'on utilise un régime thérapeutique approuvé[7] pour l'éradication de *H. pylori*, on peut administrer un placebo, un antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine ou un IPP au groupe témoin.Ces patients ne devraient pas avoir besoin d'un traitement antisécrétoire d'entretien pendant la période de suivi.

La période de suivi doit être d'au moins 6 mois après la fin du traitement d'éradication de *H. pylori*. Pendant cette période, aucun antisécrétoire n'est prescrit.

L'inclusion de patients qui suivent un traitement antisécrétoire d'entretien motivé par un risque élevé d'accidents gastro-intestinaux graves (p. ex., les patients âgés qui prennent des AINS et qui ont des antécédents d'accidents gastro-intestinaux comme des perforations ulcéreuses ou des hémorragies) pose des problèmes, parce qu'il serait contraire à l'éthique d'interrompre le traitement d'entretien, pour des raisons de sécurité.

- **La dyspepsie non ulcéreuse ou la dyspepsie fonctionnelle** désigne une affection chronique ou récurrente caractérisée par la douleur ou des malaises dans l'épigastre. En règle générale, les symptômes existent depuis au moins trois mois et l'endoscopie œso-gastro-duodénale a permis d'exclure l'ulcération gastroduodénale, le reflux œsophagien et la présence d'une tumeur maligne. Cette catégorie comprend les patients atteints de gastrite confirmée par un examen histologique et associée à *H. pylori* en l'absence d'ulcères ou d'érosions. La présence ou l'absence de maladie de la vésicule biliaire doit être confirmée par échographie. Cependant, comme la dyspepsie non ulcéreuse est diagnostiquée par l'exclusion d'autres pathologies organiques connues caractérisées par des symptômes épigastriques semblables, les critères d'exclusion d'autres maladies (dont le syndrome du côlon irritable) doivent être décrits, documents à l'appui, dans la présentation. Un suivi de longue durée après le traitement devrait normalement dissiper toute inquiétude à ce sujet.

Les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien ne sont pas compris dans les cas de dyspepsie non ulcéreuse (même s'ils n'ont pas d'œsophagite visible à l'endoscopie). Si les symptômes comme les brûlures d'estomac et le reflux prédominent chez des patients dyspepsiques, ceux-ci sont considérés comme présentant un reflux gastro-œsophagien. Les patients souffrant de dyspepsie non ulcéreuse peuvent eux aussi présenter des brûlures d'estomac

---

7 Par traitement approuvé, on entend un traitement offert au Canada, qui a une efficacité d'éradication de plus de 80 % et qui présente peu de risques de développement de résistance microbienne.

et une régurgitation, ainsi que divers autres symptômes, mais ce n'est que dans les cas où ces symptômes prédominent que l'on doit les attribuer à un reflux gastro-œsophagien.

Sur le plan de la méthodologie retenue, les études portant sur la dyspepsie non ulcéreuse doivent être des essais comparatifs randomisés réalisés en double insu; elles doivent en outre comporter l'administration d'un placebo aux témoins. Le principal paramètre mesuré par l'étude est le soulagement des symptômes. Il faut déterminer la présence de *H. pylori* avant et après le traitement au moyen des deux méthodes décrites plus haut. Cependant, lorsqu'un traitement approuvé[7] est utilisé, on peut effectuer un seul test pour déterminer l'éradication de la bactérie après le traitement, notamment le test respiratoire à l'urée réalisé deux fois, à deux mois d'intervalle. Une fois l'éradication confirmée, il peut être acceptable d'effectuer un seul test respiratoire à l'urée pendant la période de suivi. Cette période de suivi - ou d'observation post-thérapeutique - doit être assez longue pour confirmer la non-récurrence des symptômes (6-12 mois).

Les méthodes ou instruments utilisés pour évaluer les symptômes doivent être validés (voir Talley, 1994). On pourra aussi consulter des articles passant en revue des plans d'essais cliniques sur la dyspepsie non ulcéreuse. (Voir Veldhuyzen van Zanten et coll., 1996,.1997).

Enfin, il serait important d'inclure dans certaines études une évaluation de la qualité de vie. Ce n'est cependant pas obligatoire.

3. Autres questions

Bioéquivalence : Lorsqu'on prévoit associer différents médicaments à des fins thérapeutiques (polythérapie), il est souhaitable de ne choisir que des formulations canadiennes approuvées. Si l'étude se déroule dans d'autres pays, si elle est multinationale et si les médicaments utilisés ne sont pas des formulations pharmaceutiques canadiennes, le promoteur doit garantir que tous les médicaments non canadiens sont aussi efficaces et sans danger que
leurs produits de référence canadiens. Pour offrir cette garantie, on peut réaliser des études comparatives sur la biodisponibilité. Cependant, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) est disposé à examiner les preuves indirectes d'équivalence fondées sur des données du domaine public. Le promoteur peut justifier la substitution de formulations ou de produits en se fondant sur des essais cliniques publiés, s'il montre que l'issue du traitement (c.-à-d. les taux de réponse indiqués) est sensiblement la même dans les différentes études. Les essais cliniques publiés doivent constituer des preuves de classe 1[8] et reposer sur la même méthodologie; seule la formulation des

---

[8] En règle générale, des preuves de classe 1 sont les résultats d'essais cliniques comparatifs randomisés et réalisés en double insu. Dans le cas des études portant sur *H. pylori*, la méthodologie doit également respecter les recommandations minimums proposées dans ce guide (notamment : au moins deux tests de détection de *H. pylori*, une population bien définie et des paramètres cliniques quantitatifs appropriés).

médicaments utilisés doit varier.

Si l'on songe à effectuer des études directes de bioéquivalence, il faut demander l'avis de la Division de l'équivalence des produits pharmaceutiques (DEPP). Les fabricants sont invités à consulter le PPT avant de décider du genre de preuves qu'ils entendent présenter à l'appui de la bioéquivalence des médicaments.

Posologie : Les doses proposées dans le cadre de polythérapies ne devraient pas excéder la posologie recommandée dans la monographie de chaque médicament. Des doses plus importantes peuvent avoir des effets complexes qui risquent de compromettre l'innocuité du ou des médicaments. Ce facteur est particulièrement important si, dans le cadre de la polythérapie, les médicaments sont métabolisés par le même système enzymatique. Les fabricants doivent tenir compte de ces facteurs au moment d'élaborer des régimes thérapeutiques pour éradiquer *H. pylori*.

Un dilemme particulier se pose lorsque les concentrations des médicaments vendus sur le marché diffèrent de celles qui sont utilisées dans les essais cliniques de base (p. ex., du métronidazole en comprimés de 400 mg au lieu de 500 mg). La validité de ces essais cliniques est douteuse à moins que le fabricant ne démontre directement ou indirectement (à l'aide de données publiées équivalant à des preuves de classe 1 et fondées sur la même méthodologie) que cette substitution n'a aucun effet sur l'innocuité (ou l'efficacité) du régime thérapeutique proposé.

Durée du traitement : La période de traitement prévue doit être justifiée de façon concluante par des essais cliniques de base.

On observe la tendance à écourter la période du traitement d'éradication pour la ramener de 2 à 1 semaine et, plus récemment, à 3 jours, voire à un seul jour. *A priori,* rien ne s'oppose à la réalisation d'un essai clinique fondé sur une thérapie de courte durée. Cependant, ces traitements de courte durée (moins d'une semaine) comportent un risque de recrudescence de l'infection ou de développement d'une résistance secondaire aux antimicrobiens. Les patients recrutés pour des essais de courte durée doivent être suivis (épreuves de vérification de l'éradication et endoscopie) pendant au moins 12 semaines après la fin du traitement médicamenteux.

Il n'existe pas de données claires établissant si les patients qui répondent mal à un régime thérapeutique répondront également mal à un autre : la question reste à élucider.

Études sur les interactions médicamenteuses : Il faut effectuer des études distinctes sur la biodisponibilité de chacun des médicaments administrés dans le cadre d'une polythérapie et sur la combinaison posologique proposée.

Les études sur la biodisponibilité des médicaments visés par l'étude doivent être réalisées avec et sans administration concomitante d'autres médicaments (antibactériens). Dans le cas de bithérapies, l'antisécrétoire doit être évalué de façon comparative, avec et sans administration

simultanée d'un antibactérien. Idéalement, dans le cas d'une trithérapie (administration d'un antisécrétoire et de deux antibactériens), il faut comparer la biodisponibilité de l'antisécrétoire seul et en présence des deux antibactériens.

Dans la même veine, pour chaque antibactérien, on devrait comparer la biodisponibilité du médicament pris seul à sa biodisponibilité en présence des deux autres médicaments (antisécrétoire et antibactérien). Dans ces études, on devrait utiliser la posologie proposée dans les essais thérapeutiques.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. FDA: *Helicobacter pylori* -Associated Peptic Ulcer Disease- Indication # 25 (Draft-March 15, 1995).
2. Hopkins et al., Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. Gastroenterol 1996;110:1244.
3. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic ulcer Disease. Jama 1994;272:65.
4. Hunt et al., Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference. Can J Gastroenterol 1998;12:31.
5. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. Gut 1997;41:S2.
6. Veldhuyzen van Zanten. The role of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1997;11 (Suppl. 1),:63.
7. FDA: Evaluating clinical studies of antimicrobials...(Draft- Feb 17, 1997).
8. Megraud F. Diagnosis and candidates for treatment of *Helicobacter pylori* infection.Gastroenterol 1997;113:S93.
9. Genta RM. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis–nebulous concepts in search of a definition. Aliment. Pharmacol Ther 1998; 12 (Suppl. 1):17.
10. Veldhuyzen van Zanter et al., Drug Treatment of Functional Dyspepsia : A systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. Am J Gastroenterol., 1996; 91:660.
11. Talley N.J. A critique of therapeutic trials in Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia. Gastroenterol 1994;108:1174.